Топические антибиотики при остром риносинусите у детей

Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Д.А. Тулулов✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

И.В. Зябкин, ORCID: 0000-0002-9717-5872, e-mail: dr.zyabkin@gmail.com

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В данной статье авторами представлен обзор существующих данных по применению топических антибактериальных препаратов при остром риносинусите у детей. Дана общая информация об этиологии острого риносинусита. Отмечены показания к системной и топической антибактериальной терапии при остром риносинусите, указанные в российских и международных согласительных документах. Отдельно рассмотрены преимущества использования комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина при остром риносинусите у детей и взрослых. Сделаны выводы, что топическая антибактериальная терапия острого риносинусита, несмотря на все свои преимущества, не является равноценной заменой системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых, и особенно осложненных, форм острого риносинусита. Практикующему врачу следует руководствоваться принятыми в российских согласительных документах показаниями к системной и топической антибактериальной терапии. При наличии показаний к системной антибактериальной терапии местные средства являются лишь вспомогательным лечением, действие которого направлено на усиление эффекта системных антибиотиков. В случае проведения монотерапии местными препаратами, содержащими антибактериальные компоненты, обязательно на 2–3-й день лечения повторно оценить состояние пациента и динамику симптомов заболевания и при отсутствии положительных изменений пересмотреть вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии. Более перспективным выглядит применение комбинированных препаратов, обеспечивающих, помимо воздействия на возбудителя заболевания, достижение противовоспалительного, противоотечного или муколитического действия. Удобно и рационально использование дозированных назальных спреев, однако с целью улучшения доставки действующего вещества в очаг воспаления при остром риносинусите обосновано применение компрессорных ингаляторов.

Ключевые слова: дети, острый риносинусит, топические антибиотики, тиамфеникол, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Карпова Е.П., Тулулов Д.А. Топические антибиотики при остром риносинусите у детей. *Медицинский совет*. 2020;(6):50–56. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-50-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children

Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Ilya V. Zyabkin, ORCID: 0000-0002-9717-5872, e-mail: dr.zyabkin@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

In this article, the authors provide an overview of existing data on the use of topical antibacterial drugs in acute rhinosinusitis in children. General information on the etiology of acute rhinosinusitis is given. Indications for systemic and topical antibiotic therapy in acute rhinosinusitis are noted, indicated in Russian and international consensus documents. The advantages of using the combined preparation of thiamphenicol and N-acetylcysteine in acute rhinosinusitis in children and adults are considered separately. It is concluded that the topical antibacterial therapy of acute rhinosinusitis, despite all its advantages, is not an equivalent substitute for systemic antibacterial therapy in the treatment of severe and, especially, complicated forms of acute rhinosinusitis. The practitioner should be guided by the indications for systemic and topical antibacterial therapy adopted in Russian consensus documents. If there are indications for systemic antibiotic therapy, local remedies are only ancillary treatment, the action of which is aimed at enhancing the effect of systemic antibiotics. In the case of monotherapy with local drugs containing antibacterial components, it is mandatory to re-evaluate the patient's condition and the dynamics of the symptoms of the disease for 2–3 days of treatment, and in the absence of positive changes, reconsider the need for systemic antibacterial therapy. More promising is the use of combined drugs that, in addition to affecting the causative agent of the disease, achieve anti-inflammatory, decongestion or mucolytic effects. It is convenient and rational to use nasal sprays, however, in order to improve the delivery of the active substance to the site of inflammation in acute rhinosinusitis, the use of nebulizer is justified.

Keywords: children, acute rhinosinusitis, topical intranasal antibiotics, thiamphenicol, N-acetylcysteine

For citation: Karpova E.P., Tulupov D.A., Zyabkin I.V. Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children. *Medical Council*. 2020;(6):50–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-50-56.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что распространение антимикробной резистентности является одной из самых злободневных проблем здравоохранения всех стран мира, включая Россию [1]. На восьмом десятилетии истории применения антибиотиков в практическом здравоохранении врачи столкнулись с проблемой высокого уровня приобретенной резистентности у ряда респираторных патогенов при фактическом отсутствии перспектив разработки новых классов антибактериальных препаратов для амбулаторной практики. Это явилось следствием нерационального использования существующих классов антибактериальных препаратов как практикующими врачами, так и самими пациентами при попытках самолечения. Притом следует отметить, что, согласно данным Американской системы врачебного аудита, более 1/2 необоснованного назначения антибактериальной терапии приходится на лечение респираторных инфекций, особенно верхнего отдела дыхательных путей и уха, в частности острого риносинусита [2].

Острый риносинусит является одним из самых распространенных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей. Основными возбудителями острого риносинусита являются респираторные вирусы. При этом риск развития острого бактериального риносинусита в общей популяции не превышает 2% [3]. Согласно данным эпидемиологических исследований по отдельным регионам Западной Европы, у детей вероятность развития острого бактериального риносинусита несколько выше и находится на уровне 5–13% [4].

Доминирующая роль вирусов в этиологии острого риносинусита и, как следствие, склонность к саморазрешению при относительно невысоком риске развития осложнений определяет подходы к терапии данного заболевания. Системные антибактериальные препараты рекомендовано назначать пациентам с острым риносинуситом лишь при наличии убедительных данных о вовлечении в процесс бактериальной микрофлоры. Согласно данным клинических исследований, при сравнении эффективности терапии между группами больных с острым риносинуситом, которым назначали системные антибиотики, и той группой, которой не назначали, в том числе у детей, не было выявлено статистических различий [5]. Также доказано, что превентивная системная антибактериальная терапия не влияет на частоту развития орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита [6, 7].

ВОПРОСЫ СИСТЕМНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ РИНОСИНУСИТЕ

Как уже было сказано выше, при остром риносинусите назначение антибиотиков оправданно при убедительных клинических данных о бактериальной природе заболевания. Еще в 2012 г. авторами Европейского позицион-

ного документа по вопросам риносинуситов и полипоза (EPOS) были разработаны критерии для постановки диагноза «острый бактериальный риносинусит», к которым относят наличие у пациента трех и более симптомов из перечисленных ниже:

- наличие гнояного отделяемого из полости носа,
 - лихорадочная реакция $\geq 38,0^\circ\text{C}$,
 - фасциальные боли,
 - наличие «второй волны» в клиническом течении заболевания,
 - изменение в клиническом анализе крови (ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и повышение показателя С-реактивного белка) [3].
- Данные критерии достаточно удобны для врачей общей практики, так как не привязаны к каким-либо методам инструментальной диагностики, а основаны на анализе жалоб пациента и результатов традиционных лабораторных исследований.

Согласно российским национальным клиническим рекомендациям показанием к назначению антибиотиков при остром риносинусите является среднетяжелая и тяжелая форма заболевания. Критериями среднетяжелого течения острого риносинусита являются:

- температура не выше $38,0^\circ\text{C}$,
- выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность), ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головой или наклоне головы,
- наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит),
- отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений.

Течение острого риносинусита расценивается как тяжелое при наличии следующих клинических признаков:

- температура выше $38,0^\circ\text{C}$,
- выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность),
- периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи,
- наличие внутричерепных или орбитальных осложнений.

Антибактериальную терапию, независимо от степени тяжести, проводят больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (иммунодефициты, генетические заболевания, сопровождающиеся стойким нарушением работы мукоцилиарной системы, сахарный диабет), повышающей риск «неблагоприятного» течения острого риносинусита.

Также авторы документа предлагают назначать антибиотики в лечении острого риносинусита при легкой форме заболевания, если по данным анамнеза выявле-

ны рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей или клиническая симптоматика острого синусита сохраняется 5 дней и более [8]. Насколько данный пункт рекомендаций можно экстраполировать на педиатрическую практику, а именно на лечение детей в дошкольном возрасте, является вопросом спорным, так как у данной группы детей при острых респираторных заболеваниях часто ринологические симптомы являются следствием аденоидита, что в подавляющем большинстве случаев не требует проведения системной антибактериальной терапии. Дети дошкольного возраста по ряду объективных причин имеют более высокую заболеваемость острыми респираторными заболеваниями по сравнению с другими возрастными группами, поэтому вместо «рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей» по данным анамнеза целесообразно оценивать диагностированные эпизоды острого бактериального синусита и принимать решение в пользу проведения системной антибактериальной терапии при наличии четырех эпизодов и более острого синусита за последний год.

Несмотря на убедительные аргументы, приводимые в многочисленных клинических рекомендациях, системную антибиотикотерапию используют при остром риносинусите необоснованно часто. Например, в США антибиотики получают более 80% пациентов с острым синуситом, а в качестве препарата выбора наиболее часто используют макролиды [9]. По данным российских исследований, 95,5% детей в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом «острый риносинусит» назначают антибиотик [10]. Данная ситуация не только определяет глобальную проблему роста числа резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерий, но и может иметь последствия для отдельно взятого пациента в виде развития нежелательных явлений, связанных с применением антибиотика. Например, согласно данным национального мониторинга в США, системные антибактериальные препараты имеют один из самых высоких рисков развития нежелательных явлений, ассоциированных с применением лекарственных средств, составляя около 20% от всех регистрируемых эпизодов медикаментозной непереносимости [11].

ТОПИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ОСТРОМ СИНУСИТЕ

В российской оториноларингологической практике, согласно Национальным клиническим рекомендациям Ассоциации оториноларингологов, с целью минимизации рисков, связанных с применением системных антибактериальных препаратов, в некоторых случаях рассматривают возможность использования антибактериальных препаратов местного действия, например назальных форм антибиотиков, в лечении острого риносинусита [8].

Отдельные эксперты считают, что еще одним преимуществом топической антибактериальной терапии является возможность достижения высоких концентраций действующего вещества, чем при системном применении в очаге инфекции [12].

На начало 2020 г. в России зарегистрировано три вида лекарственных препаратов, которые можно использовать в качестве местной терапии острого риносинусита (табл.).

Особый интерес вызывает комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина. Данный препарат, как и остальные лекарственные средства для местного применения в полости носа, имеет низкий риск развития нежелательных явлений и возможность применения у детей раннего возраста. Важно, что пневмококк, являющийся одним из основных возбудителей бактериального риносинусита, в России сохраняет хорошую чувствительность к амфениколам, в частности тиамфениколу [13]. Также амфениколы имеют высокую активность в отношении гемофильной палочки [14]. Есть данные и о прямом антибактериальном действии N-ацетилцистеина. В экспериментальном исследовании шведских микробиологов установлено, что при воздействии раствора N-ацетилцистеина в концентрации 0,5 мг/мл нарушается рост бактериальной колонии в 50% случаев, а при воздействии раствора N-ацетилцистеина в концентрации 2 мг/мл – в 100% [15]. В экспериментальном исследовании американских инфекционистов установлено, что раствор N-ацетилцистеина в концентрации 80 мг/мл обладает бактерицидным действием на 99,9% бактериальных клеток и дрожжеподобных грибов. Минимальный бактерицидный эффект отме-

● **Таблица.** Антибактериальные препараты местного действия, применение которых возможно в лечении острого риносинусита у детей

● **Table.** Local antibacterial drugs, which may be used in the treatment of acute rhinosinusitis in children

Действующее вещество	Форма выпуска	Способ применения
Фрамицетин	Назальный спрей	Впрыскивание в полость носа
Неомицин, полимиксин В, дексаметазон, фенилэфрин	Назальный спрей	Впрыскивание в полость носа
Тиамфеникол, N-ацетилцистеин	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, ингаляций и местного применения	Ингаляции через компрессорные ингаляторы (в т.ч. системы, работающие в пульсирующем режиме), введение в околоносовые пазухи при пункции или наложении синус-катетеров, закапывание в полость носа, внутримышечное введение (при использовании в качестве средства системной терапии)

чается уже при концентрации раствора N-ацетилцистеина 5–10 мг/мл [16]. Использование данного комбинированного препарата в виде ингаляции через компрессорные ингаляторы позволяет оптимизировать проникновение действующего вещества в задние отделы полости носа и носоглотку, а использование пульсирующих режимов работы (поддерживается только некоторыми моделями ингаляторов) обеспечивает проникновение действующего вещества в околоносовые пазухи [12]. Комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина является одним из немногих лекарственных средств, которое, согласно инструкции, можно вводить в околоносовые пазухи при проведении различных оториноларингологических манипуляций (пункции, использование синус-катетеров), что может рассматриваться как разновидность местного лечения. Но необходимость приготовления препарата и использование в качестве средств доставки ингаляторов несколько уменьшают уровень выполняемости врачебных назначений в амбулаторной практике.

Помимо частных особенностей каждого из препаратов, существует общий вопрос о доказанности эффективности местной антибактериальной терапии в лечении острого риносинусита. В крупных европейских и североамериканских согласительных документах нет каких-либо данных о роли топических антибактериальных препаратов в терапии острых риносинуситов [3, 17]. В одном сравнительном исследовании описывается опыт применения комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина у 292 взрослых пациентов с острым риносинуситом. Пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания в первые сутки использовали внутримышечное введение препарата, а в последующие дни проводили ингаляции. Пациенты с легким течением заболевания с первого дня лечения получали только ингаляционную терапию препаратом. В обеих группах разрешение симптомов происходило быстрее, чем у пациентов контрольных групп, получавших цефазолин [18]. В педиатрической практике есть лишь единичные данные об опыте применения местных антибактериальных препаратов в лечении хронического риносинусита. Так, в сравнительное рандомизированное исследование Wei J.L. et al. было включено 44 ребенка с хроническим риносинуситом. Части пациентов проводили промывание полости носа изотоническим солевым раствором, другим – промывание полости носа изотоническим солевым раствором с гентамицином. Анализ результатов через 3 и 6 недель показал одинаковое влияние лечения на качество жизни пациентов и ринологические симптомы в обеих группах [19].

Другое ретроспективное контролируемое исследование, включившее 99 пациентов с хроническим риносинуситом (средний возраст 5,5 года). Пациенты 1-й группы в качестве терапии в течение 3 недель получали препарат амоксициллин/клавуланат внутрь или – при наличии в анамнезе аллергии на пенициллины – кларитромицин. Пациентам 2-й группы в качестве лечения в течение 4 недель дважды в день назначали назальный

спрей, содержащий изотонический раствор натрия хлорида с добавлением ципрофлоксацина (0,085%). Авторы работы подчеркивают, что данная форма назального препарата, содержащего ципрофлоксацин, использовалась off-label, однако в качестве оправдания использования указывали на низкую концентрацию действующего вещества и способ доставки препарата в полость носа, что минимизировало риски развития нежелательных явлений. По результатам наблюдения было установлено, что уменьшение выраженности симптомов риносинусита не имело достоверного различия в обеих группах наблюдения при значительно меньшем риске развития нежелательных явлений у пациентов, получавших местное лечение [20].

Согласно данным отечественной литературы, в нашей стране накоплен более существенный опыт использования топических антибактериальных препаратов в терапии ринологической патологии, в том числе острых риносинуситов, как у взрослых, так и в педиатрической практике. С учетом сохранения высокой активности против основных бактериальных возбудителей острого риносинусита и доказанного выраженного муколитического действия особый интерес представляет использование комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина. В 2010 г. отечественными педиатрами было проведено и опубликованы результаты сравнительного клинического наблюдения за 46 детьми подросткового возраста с острым риносинуситом и обострением хронического риносинусита. Пациентам основной группы (30 пациентов) в качестве терапии проводили ингаляции комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина через компрессорный ингалятор, работающий в режиме пульсирующего аэрозоля. Согласно полученным результатам разрешение симптомов заболевания было достоверно более быстрым в основной группе по сравнению с контролем. В основной группе в большинстве случаев (60%) удалось воздержаться от назначения системной антибактериальной терапии или сократить длительность ее проведения до 5 дней. Ни у одного пациента в ходе лечения не было зафиксировано каких-либо нежелательных явлений в процессе лечения [12].

В ходе еще одного сравнительного рандомизированного клинического исследования у детей (138 пациентов в возрасте от 4 до 12 лет) с диагнозом «острый риносинусит» пациенты основной группы (67 детей) в качестве лечения получали комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина по 250 мг 2 раза в день (ингаляция через компрессорный ингалятор в течение 5–7 минут). Курс лечения составил 7 дней. По результатам наблюдения была зарегистрирована достоверно более выраженная положительная динамика в основной группе по сравнению с группой контроля в разрешении всех симптомов риносинусита: уже к 3-му дню по выраженности назальной обструкции и к 7-му дню терапии по выраженности заложенности носа и кашля. Отмечали удобство ингаляционной терапии острого риносинусита 53 (88,3%) пациента (их представители). Ни у одного

пациента основной группы не выявили каких-либо нежелательных явлений, которые можно было бы связать с применением комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина [21].

Эффективность и безопасность данного метода терапии была подтверждена в последующих исследованиях и у взрослых пациентов. По результатам сравнительного клинического исследования, включившего 60 пациентов (30 пациентов группы контроля) в возрасте от 18 до 60 лет с острым риносинуситом и сопутствующими катаральными явлениями со стороны других отделов верхних дыхательных путей, была отмечена достоверно более выраженная положительная динамика по всем симптомам риносинусита и сопутствующей оториноларингологической патологии у пациентов, получавших ингаляции комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина, по сравнению с пациентами контрольной группы. Все пациенты основной группы отметили хорошую переносимость ингаляционной терапии [22].

В еще одном открытом рандомизированном сравнительном исследовании под наблюдением находилось 60 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет с острым бактериальным риносинуситом средней степени тяжести. Пациенты, составившие основную группу (30 человек), получали ингаляции через компрессорный ингалятор, работающий в режиме пульсирующего аэрозоля, комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Пациенты контрольной группы получали в течение 7 дней терапию препаратом амоксициллина клавуланата в стандартной дозировке. По результатам исследования отмечали достоверное уменьшение выраженности симптомов заболевания по сравнению с исходным состоянием пациентов при отсутствии достоверной разницы между пациентами групп исследования [23].

Накопленный клинический опыт применения местных антибиотиков в лечении ринологической патологии нашел отражение в национальных клинических рекомендациях по лечению острого риносинусита. В частности, в национальных клинических рекомендациях указывается, что антимикробные препараты для местного воздействия на слизистую оболочку могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения острых синуситов (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств I) [24]. Отдельно оговаривается, что следует исключить практику введения в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для внутримышечного или внутривенного введения. По своей фармакокинетики они не адаптированы для данных целей. Это ведет к нарушению мукоцилиарного клиренса околоносовых пазух вследствие неблагоприятного действия больших доз антибиотика на мерцательный эпителий. Для введения внутрь пазухи существует комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме два компонента: N-ацетилцистеин и тиамфеникол (тиамфеникол – полусинтетический левомицетин). Комбинацию тиамфенико-

ла и ацетилцистеина с успехом применяют в ингаляционной терапии риносинусита (компрессорный ингалятор) в комплексе с системными антибиотиками или в качестве монотерапии [8]. Однако клинические рекомендации от 2016 г. четко не определили показания к местной антибактериальной терапии и не разграничили ситуации, когда нужно проводить только терапию местными препаратами, а когда в комбинации с системной антибактериальной терапией.

Данный пробел был устранен по результатам резолюции Совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблеме антибиотикотерапии в оториноларингологии от 4 ноября 2018 г. В резолюции Совета экспертов было четко прописано, что местные антибиотики в качестве монотерапии рекомендованы в лечении неосложненных, изолированных, легких и среднетяжелых форм острых и обострений хронических ринитов, риносинуситов, ринофарингитов и аденоидитов. При наличии бактериального присоединения, осложнений и распространении процесса на соседние органы топические антибактериальные препараты следует назначать в комплексе с системными антибиотиками [24].

ВЫВОДЫ

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить, что топическая антибактериальная терапия острого риносинусита, несмотря на все свои преимущества, не является равноценной заменой системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых, и особенно осложненных, форм острого риносинусита. Практикующему врачу следует руководствоваться принятыми в российских согласительных документах показаниями к системной и топической антибактериальной терапии. При наличии показаний к системной антибактериальной терапии местные средства являются лишь вспомогательным лечением, действие которого направлено на усиление эффекта системных антибиотиков. При проведении монотерапии местными препаратами, содержащими антибактериальные компоненты, следует обязательно на 2–3-й день лечения повторно оценить состояние пациента и динамику симптомов заболевания и при отсутствии положительных изменений пересмотреть вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии.

Более перспективным выглядит применение комбинированных препаратов, обеспечивающих, кроме воздействия на возбудителя заболевания, достижение противовоспалительного, противоотечного или муколитического действия.

Удобно и рационально использование дозированных назальных спреев, однако с целью улучшения доставки действующего вещества в очаг воспаления при остром риносинусите обоснованно применение компрессорных ингаляторов.

Поступила / Received 20.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2020
Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы

1. Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И., Рязанцев С.В., Стырт Е.А. Резолюция совета экспертов «Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры». *Справочник поликлинического врача*. 2018;(1):28–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32706819>.
2. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A. High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–434. doi: 10.7326/M15-1840.
3. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP³OS). *Rhinology*. 2012;50(23):1–299. doi: 10.4193/Rhino50E2.
4. Herløv-Nielsen H., Højby N. Sinusitis is common in small children. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(48):3320–3325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118660>.
5. Cronin M.J., Khan S., Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):299–303. doi: 10.1136/archdischild-2012-302983.
6. Babar-Craig H., Gupta Y., Lund V.J. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48(3):344–347. doi: 10.4193/rhin09.130.
7. Hansen F.S., Hoffmans R., Geogalas C., Fokkens W.J. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract*. 2012;29(2):147–153. doi: 10.1093/fampra/cmr062.
8. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и соавт. *Острый синусит. Клинические рекомендации*. 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
9. Benninger M.S., Holy C.E., Trask D.K. Acute Rhinosinusitis: Prescription Patterns in a Real-World Setting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):957–962. doi: 10.1177/0194599816630310.
10. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. и соавт. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;(2):20–27. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezultaty-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya/>.
11. Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735–743. doi: 10.1086/591126.
12. Генпе Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру*. 2010;52(1):7–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14981930>.
13. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухокурова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230–238. doi: 10.36488/cmasc.2019.3.230-237.
14. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. и группа исследователей проекта ПЕАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕАС. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(1):57–69. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2014/1/cmasc-2014-t16-n1-p057/cmasc-2014-t16-n1-p057.pdf>.
15. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of bio-film by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643.
16. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
17. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(1):22–209. doi: 10.1002/alr.21695.
18. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–617. doi: 10.1177/039463200702000319.
19. Wei J.L., Sykes K.J., Johnson P., He J., Mayo M.S. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1989–2000. doi: 10.1002/lary.21923.
20. Barazi R., Bawab I., Dunia G., Bitar M.A. The Use of Topical Intranasal Antibiotics in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otolaryngol Rhinol*. 2016;3(12):1150. Available at: https://www.researchgate.net/publication/314465071_The_Use_of_Topical_Intranasal_Antibiotics_in_Pediatric_Chronic_Rhinosinusitis.
21. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. *Российская оториноларингология*. 2013;(4):160–163. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2013/04/j_rus_LOR_4_2013.pdf.
22. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В., Киселева О.А. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2014;(1):28–31. doi: 10.21518/2079-701X-2014-3-28-31.
23. Анготева И.Б., Пшенников Д.С. Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита. *Медицинский совет*. 2018;(6):84–88. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-84-88.
24. Янов Ю.К., Дайхес Н.А., Абдулкеримов Х.Т., Артюшкин С.А., Асланов Б.И., Вахрушев С.Г. и соавт. Резолюция совета экспертов НМАО по проблеме антибиотикотерапии в оториноларингологии от 4 ноября 2018 года. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):135–138.

References

1. Kozlov R.S., Zyryanov S.K., Sinopalnikov A.I., Riazantsev S.V., Styrt E.A. Expert Council Resolution Empirical antibacterial treatment of respiratory tract infections taking into account risk factors for resistant flora. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Polyclinic Practitioner's Reference*. 2018;(1):28–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32706819>.
2. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A. High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–434. doi: 10.7326/M15-1840.
3. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP³OS). *Rhinology*. 2012;50(23):1–299. doi: 10.4193/Rhino50E2.
4. Herlør Herlør-Nielsen H., Højby N. Sinusitis is common in small children. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(48):3320–3325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118660>.
5. Cronin M.J., Khan S., Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):299–303. doi: 10.1136/archdischild-2012-302983.
6. Babar-Craig H., Gupta Y., Lund V.J. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48(3):344–347. doi: 10.4193/rhin09.130.
7. Hansen F.S., Hoffmans R., Geogalas C., Fokkens W.J. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract*. 2012;29(2):147–153. doi: 10.1093/fampra/cmr062.
8. Riazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute sinusitis. Practice Guideline*. 2016. (In Russ.) Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
9. Benninger M.S., Holy C.E., Trask D.K. Acute Rhinosinusitis: Prescription Patterns in a Real-World Setting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):957–962. doi: 10.1177/0194599816630310.
10. Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatchenko V.K., Zharkova L.P., Dudnikova E.V., Sakulina I.B. et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezultaty-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya/>.

11. Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735–743. doi: 10.1086/591126.
12. Geppe N.A., Malyavina U.S., Dronov I.A., Titova E.L. A new technology in the treatment of rhinosinusitis in children. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2010;1(52):7–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14981930>.
13. Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study PEHASus 2014–2017. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):230–238. (In Russ.) doi: 10.36488/cmhc.2019.3.230-237.
14. Sivaya O.V., Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V., Katosova L.K., Gudkova L.V. and PeGASus Study Group. Antimicrobial Resistance of *Haemophilus influenzae* in Russia: Results of Multicenter Study PeGASus. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(1):57–69. (In Russ.) Available at: <https://cmhc-journal.ru/publication/2014/1/cmhc-2014-t16-n1-p057/cmhc-2014-t16-n1-p057.pdf>.
15. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of bio-film by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643.
16. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
17. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(1):22–209. doi: 10.1002/alr.21695.
18. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–617. doi: 10.1177/039463200702000319.
19. Wei J.L., Sykes K.J., Johnson P., He J., Mayo M.S. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1989–2000. doi: 10.1002/lary.21923.
20. Barazi R., Bawab I., Dunia G., Bitar M.A. The Use of Topical Intranasal Antibiotics in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otolaryngol Rhinol*. 2016;3(12):1150. Available at: https://www.researchgate.net/publication/314465071_The_Use_of_Topical_Intranasal_Antibiotics_in_Pediatric_Chronic_Rhinosinusitis.
21. Karpova E.P., Tulupov D.A. About the possibilities of nebulizer therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013;4(4):160–163. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2013/04/j_rus_LOR_4_2013.pdf.
22. Kunel'skaja N.L., Turovskij A.B., Izotova G.N., Talalajko Ju.V., Kiseljova O.A. Possibilities of inhaled use of combination drugs in the treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2014;1(1):28–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-3-28-31.
23. Angotoeva I.B., Pshennikov D.S. The inhalation therapy of moderate forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;6(6):84–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-84-88.
24. Yanov Yu.K., Daikhes N.A., Abdulkrimov Kh.T., Artyushkin S.A., Aslanov B.I., Vakhrushev S.G. et al. Resolution of the council of experts of the NMAO on the problem of antibiotic therapy in otorhinolaryngology of november 4, 2018. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):135–138. (In Russ.)

Информация об авторах:

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: edoctor@mail.ru

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Зябкин Илья Владимирович, к.м.н., ассистент, доцент кафедры детской оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: dr.zyabkin@gmail.com

Information about the authors:

Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Paediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Ilya V. Zyabkin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant, Associate Professor, Chair for Paediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: dr.zyabkin@gmail.com